Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. E. Kehrer

Über die Veränderungen der morphologischen Struktur des Hypophysenvorderlappens des kastrierten weiblichen Kaninchens nach Einwirkung von Follikelhormon

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von
Werner Guntermann
aus Mühlheim an der Ruhr

Marburg 1936

Druck: Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg (Lahn)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 17. November 1936
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent Prof. Dr. H. Neumann
Correferent Geheimrat Prof. Dr. med. E. Kehrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0138

A) EINLEITUNG

Es ist auf dem Gebiete der Hormonforschung, speziell auf dem Gebiete der Sexualhormone, eine allgemein bekannte Tatsache, daß der Hypophysenvorderlappen ein dem Ovarium übergeordnetes Organ ist und daß seinerseits das Ovarium wiederum dem Uterus übergeordnet ist.

In den letzten Jahren hat die Forschung ergeben, daß auch die Ovarialhormone eine Wirkung auf die Hypophyse ausüben und zwar konnte man feststellen, daß das Follikel-Hormon ganz bestimmte morphologische Veränderungen in der Hypophyse hervorruft. So hat z. B. *Clauberg* Untersuchungen an den Kaninchen-Hypophysen durchgeführt.

In den vorliegenden Versuchen haben wir ebenfalls die Kaninchen-Hypophysen gewählt, um die Ergebnisse von *Clauberg* zu prüfen.

B) Histologie des Kaninchen-Hypophysen-Vorderlappens.

Zunächst sei etwas über die Histologie des Vorderlappens der Kaninchenhypophyse gesagt. Ueber die Menschenhypophyse, ebenso über eine Reihe anderer Tiere, ist viel gearbeitet worden, Aber die morphologische Struktur der Vorderlappen der verschiedenen Tierarten zeigt doch derartige Unterschiede, daß man nicht ohne weiteres die Verhältnisse von einem Tier zum anderen oder gar auf den Menschen übertragen darf.

a) Der normale Hypophysen-Vorderlappen.

Der normale Hypophysen-Vorderlappen des Kaninchens besteht aus Stützgewebe und Drüsenparenchym. Die zum Stützgewebe gehörende Kapsel ist ziemlich stark entwickelt, sie sitzt der Drüse aber nur locker an, so daß sie bei der Exstirpation der Hypophyse meist nicht erhalten bleibt. In den Fasern des Stützgewebes, die von der Kapsel aus nach allen Richtungen das Innere durchziehen, befinden sich vorzugsweise an den Gabelungen und Kreuzungsstellen Blutgefäße. Zwischen den bindegewebigen Fasern liegt das Drüsenparenchym, dessen Zellen sich in Chromophile und Chromophobe einteilen lassen. Die Chromophilen kann man nun wieder in

Acidophile und Basophile trennen. Seit der Zeit unterscheidet man drei Hauptzelltypen in der Hypophyse: Die Acidophilen oder Eosinophilen, die Basophilen oder Neutrophilen und die Hauptzellen.

Man kann in der Kaninchen-Hypophyse die Eosinophilen verhältnismäßig leicht erkennen. Nach *Clauberg* (1933) unterscheiden sie sich untereinander durch die Intensität der Färbbarkeit vom tiefsten Rot bis zum blassesten Rosa. Die Zellform der Eosinophilen ist meist elliptisch oder eiförmig. Der Kern ist rund, er liegt zentral oder peripher. Das Plasma ist so dicht und fein gekörnt, daß es manchmal fast als homogene Masse erscheint. Die Lage der Eosinophilen zeigt insofern eine Eigentümlichkeit, als die meisten eosinophilen Zellhaufen immer dort, wo die Gefäße sind, am stärksten vorhanden sind. Beim jugendlichen, 600 gr schweren Kaninchen zeigen die Eosinophilen eine gewisse Einheitlichkeit und Gleichmäßigkeit inbezug auf Färbbarkeit, Form und Lage. Beim ausgewachsenen Tier sind die Eosinophilen differenzierter, sind verschiedenartiger gestaltet, ungleichmäßiger gefärbt und liegen mehr in Gruppen zusammen.

Schwieriger als die Beschreibung der Acidophilen ist die Unterscheidung der Basophilen von den Hauptzellen. Die Basophilen sind größer als die Eosinophilen sowohl bezüglich des Zelleibs als auch des Kerns. Letzterer hat ein grobes Netzwerk, um den Kern herum findet man öfter eine helle, ungefärbte Zone in dem grob-granulierten Protoplasma.

Charakteristisch für die Hauptzellen ist ihre schlechte Färbbarkeit, ihre wechselnde Gestalt und das granulafreie Protoplasma, das oft keine Farbe annimmt und ganz hell bleibt. Die Zellgrenzen sind oft unscharf und verschwommen.

Beim Kaninchen kommen diese beiden Zelltypen nun sehr schlecht zur Darstellung. Einige Autoren, wie *Berblinger* (1932) und *Clauberg* (1933) u. a., haben beim Kaninchen die Hauptzellen an ganz bestimmten Stellen gefunden, im Gegensatz zu den Hypophysenvorderlappen anderer Tiere, nämlich im vordersten Teil und in einem besonderen Abschnitt zwischen Vorder- und Hinterlappen.

Neben diesen drei Haupttypen kommen im Vorderlappen der Hypophyse noch eine Anzahl anderer Uebergangs- und Degenerationsformen vor. Die Uebergangsformen zeigen eine gewisse Entwicklungsstufe der Basophilen aus den Hauptzellen an. Bei den Degenerationsformen findet man einen kleinen, geschrumpften, intensiv gefärbten Kern und das Zellplasma ist in den meisten Fällen verschwunden. Aus den Hauptzellen gehen nach *Kraus* (1914) sowohl die Eosinophilen als auch Basophilen hervor. Ob die Eosinophilen und Basophilen nun verschiedene Stadien der Sekretion der Hauptzellen darstellen, oder ob sie je eine

besondere sekretorische Fähigkeit besitzen, ist heute noch umstritten. *Poos* (1927) nimmt an, daß es dieselben Zellen sind, die sich in verschiedenen Sekretionsstadien befinden. *Clauberg* (1933) sah bei seinen Untersuchungen die Acidophilen direkt bei ihrer Sekretionstätigkeit. Die intensiv rot gefärbten Zellen befinden sich mit einem Teil direkt im Lumen eines Gefäßes und man kann den Uebertritt des Sekretes an dem Farbverlust des Plasmas und den unscharfen Zellgrenzen beobachten.

Berblinger (1932) schließt sich der Annahme von *Poos* (1927), daß sich die Eosinophilen und Basophilen aus den Hauptzellen entwickeln, und nur verschiedene Sekretionsstadien darstellen, nicht an.

Endlich sei noch die Hypophysenhöhle erwähnt, die den Hypophysenvorderlappen zum Zwischenlappen hin abschließt, sie ist nur beim jugendlichen Kaninchen zu finden und es bilden sich aus ihr im späteren Alter die Rathke'schen Cysten, die nach *Brauer* (1928) mit basophilem Flimmerepithel ausgekleidet sein soll. *Kraus* (1914) und *Kasche* (1926) haben das Kolloid, das das Lumen der Cysten ausfüllt, untersucht und beschrieben. *Kraus* unterscheidet nach der Färbbarkeit drei verschiedene Kolloidarten:

1. Das gerbsäure Kolloid (aus den Chromophilen Zellen entstanden.
2. Das fuchsinophile Kolloid (aus den entgranulierten Basophilen entstanden, auch im Hypophysenlappen vorkommend).
3. Das fuchsinophobe Kolloid (ein Degenerationsprudukt eosinophiler Zellen).

b) Der Hypophysenvorderlappen in der Schwangerschaft.

Im folgenden Abschnitt sei einiges über die wichtigsten Veränderungen des Hypophysenvorderlappens während der Schwangerschaft gesagt. *Comte* (1898) hat wohl zuerst beobachtet, daß sich die Hypophyse während der Schwangerschaft regelmäßig vergrößert.

Erdheim und *Stumme* haben 1909 grundlegende Untersuchungen über die Schwangerschaftshypophyse angestellt und dieselbe beschrieben.

Nach *Berblinger* (1932) stimmen die Untersuchungsergebnisse der Menschenhypophyse mit denen des Kaninchen, der Hündin, der Katze, des Meerschweinchens, überein.

Das auffallendste histologische Merkmal der Schwangerschaftshypophyse ist die Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen, die im Laufe der Schwangerschaft so sehr an Zahl zunehmen, daß sie die Eosinophilen weit übertreffen. Ebenso vergrößern sich die Zellen der Rathke'schen Cysten. Beim Kaninchen findet man die vergrößerten Hauptzellen nach *Kolde* (1912) hauptsächlich im vorderen Teil und in der Mitte des Hypophysenvorderlappens, dem

sogenannten Dreieck von *Rogowitsch*. Die Schwangerschaftsveränderungen in der Hypophyse bilden sich nach Beendigung der Schwangerschaft weitgehend zurück; jedoch lassen sich noch Monate lang, manchmal auch Jahre später, noch Schwangerschaftszellen nachweisen. Die Zahl der Hauptzellen bleibt immer etwas vermehrt.

Wenn man eine Reihe von Präparaten von Schwangerschaftshypophysen durchsieht, so fällt einem auf, daß das Gesamtzellbild verschwommener und homogener geworden ist. Die Hauptzellen überwiegen bei weitem an Zahl und Größe die Eosinophilen und Basophilen, sie liegen mit ihren Zellgrenzen dicht aneinander. Die Eosinophilen kommen nur noch schwachrot zur Datstellung und sind ebenfalls mehr verschwommen. Die basophilen Zellen treten gänzlich in den Hintergrund.

Bereits am ersten Wochenbettstag setzt eine weitgehende Rückbildung ein. Das Bild verliert seinen verwaschenen Charakter, die einzelnen Zellgrenzen werden wieder deutlich sichtbar, das ganze Zellbild wird aufgelockerter. In den ersten Tagen findet man bei starker Vergrößerung auch Zelltrümmer und Kolloidansammlungen, aber schon 4 Wochen später ist von diesen Untergangsformen nichts mehr zu erkennen. Das Zellbild des Hypophysenvorderlappens ist wieder das einer normalen Hypophyse. Nur an vereinzelten Stellen findet man Zellen, die der Schwangerschaftszelle ähnlich sind; es sind die Zellen, die dauernd bestehen bleiben sollen. Am auffallendsten ist die starke Vermehrung der Eosinophilen.

c) Hypophysenvorderlappen nach der Kastration.

Die Kastration bewirkt durch den Fortfall der Einwirkung der Sexualhormone eine Reihe von Veränderungen im Hypophysenvorderlappen. Es besteht heute noch kein einheitliches Bild der Kastrations-Hypophyse, was wohl durch die Verschiedenartigkeit der Versuchsanordnungen der einzelnen Autoren erklärt werden kann. Trotzdem kann man aber von einigen charakteristischen Veränderungen der Menschen- und Säugetierhypophyse sprechen.

Manche Autoren konnten mikroskopisch eine Vergrößerung der Hypophyse feststellen, wie: *Lehmann* (1927), *Brauer* (1928), *Berblinger* (1932) u. a. —

Andere Autoren wiederum konnten eine Vergrößerung nicht feststellen, wie: *Marassini* und *Luciani* (1912), *Stewart* (1922) u. a. —

Kon und *Rößle* (1914) und *Berblinger* fanden in den meisten Fällen bei der Kastrationshypophyse der Frau eine Vermehrung der Eosinophilen. *Berblinger* betont aber ausdrücklich, daß diese Vermehrung keine regelmäßige Folge der Kastration zu sein braucht. *Berblinger* konnte nicht nur bei der Frau, sondern auch bei zwei Männern mit hochgradiger Hodenatropie deutliche Zunahme der Eosinophilen feststellen.

Bei Ratten lassen sich die Veränderungen der Hypophyse nach Kastration am häufigsten nachweisen. Die Eosinophilen nehmen derartig an Zahl zu, daß das normale Verhältnis von Hauptzellen zu Eosinophilen von 2:1 in 1:2 umgewandelt wird *Lehmann* (1927). Ebenfalls vermehren sich die Basophilen, die kolloidal entarten und ein großes blasiges Aussehen bekommen. Die Kerne sind dann nicht mehr zentral, sondern mehr peripher gelegen. Diese Veränderungen nach Kastration sind bei der Ratte in 3 Wochen vollkommen ausgebildet.

Bei der Kaninchenhypophyse treten die Zeichen der Kastration nicht so deutlich in Erscheinung wie bei der Ratte, aber auf Grund eingehender Untersuchungen kann man wohl folgende Veränderungen als feststehend betrachten:

1. Vergrößerung des Hypophysen-Vorderlappens.
2. Vermehrung der Eosinophilen.
3. Vermehrung des Bindegewebes.

Diese Veränderungen sind, wie durch die später angegebenen Versuche bewiesen wird, wohl auf die fehlenden Einflüsse der Suxualhormone zurückzuführen.

C) Einwirkung von Ovarialharmone auf die Hypophysenvorderlappen.

Im folgenden soll nun festgestellt werden, ob und wieweit die Kastrationsveränderungen im Hypophysenvorderlappen durch Zuführung von Ovarialhormonen beeinflußt, bzw. wieder rückgängig gemacht werden.

Schon zahlreiche Versuche sind darüber angestellt worden. Manche haben eine gewisse Zeit nach der Kastration hormonhaltige Substanzen implaniert. bzw. injiziert, um die Kastrationveränderungen in der Hypophyse dadurch zur Rückbildung zu bringen; andere wiederum haben unmittelbar nach der Kastration den Tieren Hormon verabreicht, um dadurch die Ausbildung der Kastrationshypophyse zu verhindern.

Als Erstem gelang es wohl *Fischera* (1904) durch Verabreichung von Keimdrüsenextrakten Veränderungen in der Kastrationshypophyse zu erzielen.

Schleidt (1914) implantierte bei jugendlichen Männchen und Weibchen Keimdrüsenteile und erreichte dadurch, daß die Eosinophilen wieder ihre normale Zahl erhielten, nur am Rande der Hypophyse waren noch Merkmale der vorausgegangenen Kastration nachzuweisen.

Lehmann (1927) implantierte gleichzeitig mit der Kastration einem Weibchen Ovarialgewebe. Die spätere Untersuchung der Hypophyse ergab nicht das Bild der Kastrationshypophyse, jedoch ließ das Zurücktreten der Eosinophilen gegenüber den Hauptzellen erkennen, daß es vorher bestanden hatte. Nur bei zwei weiblichen Tieren erreichte er ein völliges Ausbleiben der Kastrationsveränderungen. Diese Tiere hatte er aber schon 8 Tage vorher mit Placenta gefüttert. *Lehmann* setzte seine Versuche noch mit reinen Hormonen fort und er erhielt auch hier dasselbe Ergebnis: „Es gelingt, die der Kastrationszeit entsprechende zelluläre Zusammensetzung zum Rückgang zu bringen, so daß ein der normalen Hypophyse ähnliches Bild resultiert".

Baniecki (1928) führte Versuche mit reinem Ovarialhormon aus und zwar sowohl an normalen und kastrierten weiblichen, als auch an normalen kastrierten männlichen Meerschweinchen. In der Kastrationshypophyse, die uns ja besonders interessiert, fand er nur an den Randpartien basophile Zellen. Die stark vergrößerten Eosinophilen nahmen den größten Teil des Vorderlappens ein. Die Hauptzellen hatten sich in Schwangerschaftszellen umgewandelt.

Mahnert und *Siegmund* (1927) fanden in ihren Versuchen, daß das Ovarialhormon hemmenden Einfluß auf die Follikelreifung ausübt.

Dahlberg (1930) ist auf Grund seiner Versuche ebenfalls der Meinung, daß das Follikelhormon eine hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausübt.

Nach *Zondek* (1931) aber hatte den infantilen Mäusen verabreichtes Prolan sowohl mit als auch ohne Follikulingaben, eine positive Reaktion zur Folge. Auch die *Aschheim-Zondek*'sche Reaktion wird durch Follikelhormon nicht gehemmt.

Kallas (1930) nimmt auf Grund seiner Parabioseversuche an, daß das infantile Ovarium eine hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausübt bis zur Zeit der Geschlechtsreife. Damit erklärt er die Genese der Pubertät. Seine Experimente sind kurz folgende:

Vereinigte er zwei infantile Ratten, dann blieben beide bis zur gewöhnlichen Zeit geschlechtlich unreif, wenn er aber ein kastriertes infantiles Tier mit einem nicht kastrierten infantilen weiblichen Tier vereinigte, ergab sich bei dem nicht kastrierten Tier eine sexulle Frühreife. *Kallas* erklärt das dadurch, daß durch den Ausfall des Ovariums bzw. dessen hemmender Wirkung des kastrierten Tieres die Hormonproduktion der Hypophyse des kastrierten Tieres gesteigert wird. Wenn er aber dem kastrierten Tiere Follikulin verabreichte, stellte sich keine frühzeitige Eireife ein. *Martins* (1930) konnte die Ergebnisse der Kallas'schen Versuche bestätigen.

Die Tierexperimente *Kraul*'s (1931) ergaben eine fördernde Wirkung des Follikulins auf die Prolan-A-Produktion der Hypophyse.

Kraul löste bei infantilen Tieren eine viel deutlichere Prolan-A-Reaktion (Follikelreife) aus mit Hypophysen von Tieren, die mit Follikelhormon vorbehandelt waren, als mit sonstigen Hypophysen.

Siegmund (1932), dessen Versuche in ähnlicher Weise wie die von *Kraul* ausgeführt wurden, konnte die Ergebnisse *Krauls* vollkommen bestätigen.

Spencer, D'Amour und *Gustavson* (1932) stellten weitere Untersuchungen an über den Antagonismus Oestrin Hypophyse, und zwar bei der weißen Ratte. Sie wollten die Frage klären, ob die das Wachstum und die Entwicklung der Sexualorgane junger Ratten hemmende Wirkung von dauernd zugeführtem Oestrin durch gleichzeitige Zufuhr des Wachtumshormons der Hypophyse oder durch Injektion des im Schwangerenharn auftretenden Hypophysen-Sexualstoffes aufgehoben werden kann. In den Wachstumskurven der Kontroll- und der Versuchstiere, die gleichzeitig mit Oestrin und Wachstumhormon behandelt wurden, traten keine wesentlichen Unterschiede auf. Die Ovarien der Ratten, die gleichzeitig mit Oestrin und Wachstumshormon behandelt wurden, waren ebenso schwer wie die der Kontrolltiere, aber doppelt so schwer wie die der nur mit Oestrin behandelten Tiere.

Meyer, Leonhard, Hisaw und *Martin* (1930) stellten ebenfalls Untersuchungen an, welchen Einfluß Oestrin auf den die Keimdrüsen stimulierenden Anteil des Hypophysenvorderlappens bei kastrierten weiblichen und männlichen Ratten ausübt. Sie injizierten weiblichen und männlichen Ratten Oestrin, deren Hypophysen wurden entfernt und auf unreife weibliche Ratten verpflanzt. Die Ovarien dieser unreifen Empfänger wurden gewogen und mit Ovarien unreifer Tiere verglichen, die Implantate von unbehandelten männlichen und weiblichen Ratten erhalten hatten. Sie fanden dabei, daß die Ovarien der Tiere, die Hypophysen von mit Oestrin behandelten Männchen erhalten hatten, 45 % weniger, die der Tiere, die Hypophysen von mit Oestrin behandelten Weibchen erhielten, 47 % weniger als die der Kontrollempfänger wogen. Diese Tatsache beweist, daß Oestrin den die Keimdrüsen stimulierenden Anteil der Hypophyse beiderlei Geschlechts hemmend beeinflußt.

Auch *Moore* (1931) kommt in seiner Abeit zu der Ueberzeugung, daß das Oestrin hemmend auf den Hypophysenvorderlappen wirkt. Die Hemmung der Hypophysenfunktion zeigt sich in erster Linie durch Verminderung der Keimzellenproduktion. Injektionen von Oestrin an erwachsenen männlichen Ratten bewirken mäßige Schädigung der Hodensubstanz, und Ausfall der Spermatogenesia. Durch Injektionen von Hypophysenhormon kann diese Schädigung behoben werden.

Dohrn und *Hohlweg* (1932) stellten durch ihre Versuche fest, daß die Hypophysenvorderlappen kastrierter Tiere starke Ver-

änderungen gegenüber den Hypophysenvorderlappen der normalen Kontrolltiere aufwiesen. Weiter konnten sie zeigen, daß die Zufuhr von Follikelhormon diese Veränderungen verhindert bzw. aufhebt.

In weiteren Versuchen suchten sie festzustellen, ob die Hemmung der Bildung von Kastrationszellen durch künstliche Zufuhr von Follikelhormon nach der Kastration auch die Mehrproduktion von Hypophysenvorderlappenhormon verhindert. Kastrierten männlichen und weiblichen Ratten wurden täglich 3 ME Follikelhormon injiziert. Während bei den infantilen weiblichen unbehandelten, kastrierten Tieren die Vagina geschlossen blieb, bekamen die mit Follikelhormon behandelten Tiere Oestrus. Am 24. Tag nach der Kastration wurden alle Tiere getötet und ihre Hypophysen auf infantile Ratten inplantiert. Es zeigte sich, daß die Hypophysen der Tiere, die mit Follikelhormon nach der Kastration behandelt waren, vollkommen wirkungslos blieben, womit bewiesen erscheint, daß eine funktionelle Abhängigkeit des Hypophysenvorderlappens von den vom Vorderlappenhormon in den Keimdrüsen ausgelösten Sexualhormon besteht. Vorderlappen und Ovar stehen in hormonalem Gleichgewicht insofern, als bestimmte Mengen Vorderlappenhormon bestimmte Mengen Keimdrüsenhormon in den Keimdrüsen entstehen lassen und durch die direkte oder indirekte Rückwirkung der gebildeten Keimdrüsenhormone auf den Vorderlappen von diesem nur eine begrenzte Menge Vorderlappenhormon gebildet werden kann.

Siegert (1932) implantierte Hypophysen erwachsener weiblicher Ratten in infantile weibliche Ratten und zwar unter normalen Verhältnissen, d. h., er verwandte Hypophysen von Tieren, die vorher nicht durch Hormonzufuhr beeinflußt waren. Auf Grund seiner Versuche kam er zu der Anschauung, daß der Hormongehalt des Hypophysenvorderlappens während der verschiedenen Generationsphasen Schwankungen unterworfen ist, und zwar konnte er feststellen, daß der Hormongehalt bei erhöhter Ovarialfunktion niedriger und bei niedriger Ovarialfunktion gesteigert ist. Demnach wäre die Hypophyse im Oestrus und in der Schwangerschaft unwirksamer als beim Kastraten und im Dioestrus.

Bachner (1933) stellte Versuche an mit nichtschwangeren, geschlechtsreifen Ratten. Er injizierte ihnen 3 Wochen lang täglich 2 ccm Follikulin. Die später untersuchte Hypophyse zeigte deutlich histologische Unterschiede im Vergleich zur normalen Hypophyse. Die Eosinophilen hatten beträchtlich an Zahl abgenommen, die Basophilen und Hauptzellen waren vorherrschend.

H. O. Neumann und *Bünger* (1934) konnten bei ihren Versuchen eine Hemmung des Hypophysenvorderlappens bei Follikulindauerzufuhr erreichen. Erstens zeigten sie, daß bei infantilen Tieren durch Follikulindauerzufuhr die Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens gehemmt wird und daß dadurch wiederum die Eier-

stockfunktion in ihrer Entwicklung gehindert wird. Zweitens gelang es ihnen, durch Dauerzufuhr von Follikulin, die Kastrationsveränderungen am Genitale rückgängig zu machen, so daß die Tiere sich wie normale verhielten.

Clauberg (1935) injizierte seit zwei Jahren kastrierten Kaninchen zweimal im Abstand von 10 Tagen 25000 ME des Follikelhormonpräparates Progynon-B. Die späteren histologischen Untersuchungen ergaben, daß ähnlich wie in *Hohlwegs* Versuchen auch beim Kaninchen die Kastrationsveränderungen des Hypophysenvorderlappens zu beeinflussen sind. *Clauberg* kam auf Grund weiterer Versuche zu der Ansicht, daß genügend große Dosen von Follikelhormon den Gehalt des Hypophysenvorderlappens an Keimdrüsen stimulierendem Hormon herabsetzen, daß der Hypophysenvordertappen sich aber in kurzer Zeit von der Wirkung solcher Dosen erholt, wenn die Follikullindauerzufuhr unterbrochen wird. — Weitere Versuche stellte *Clauberg* (1935) an kastrierten weiblichen Ratten an. Er konnte die Kastratenhypophyse in eine der normalen ähnliche Hypophyse durch Dauerzufuhr von Follikelhormon zurückbilden. Nach aussetzen der Follikelhormonzufuhrhatte die Hypophyse dasselbe Zellbild wie die Hypophysen von nicht vorbehandelten kastrierten Ratten. Es wird als sicher angenommen, daß die biologische Wirksamkeit des Hypophysenvorderlappens während und nach der Hormonbehandlung den histologischen Veränderungen parellel geht, d. h., es folgt dem Wegfall des hemmenden Follikelhormonreizes eine reaktive vermehrte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. Diese äußert sich am Ovar in vermehrter Corpusluteum-Bildung.

D) Eigene Versuche mit Follikelhormon.

Es war nun unsere Aufgabe nachzuprüfen, wie weit tatsächlich das Follikelhormon imstande ist, das Zellbild der Hypophyse zu beeinflussen. Derartige Nachprüfungen sind umso wichtiger, als wir gerade in der Frauenheilkunde in den letzten Jahren versuchen, mit diesem so hochwichtigen Hormon Therapie zu treiben. Ja, man nahm sogar an, daß man mit dem Follikelhormon die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens soweit beeinflußen könnte, daß dadurch bei sekundär amenorrhoischen Frauen ein neuer mensueller Zyklus erzielt wurde.

Wir haben nun folgende Versuche angestellt:

1. Wurde die Hypophyse eines geschlechtsreifen normalen Kaninchens histologisch untersucht.
2. Untersuchten wir die Hypophyse eines seit $2^1/_2$ Monaten kastrierten Tieres.

3. Ein seit 3 Monaten kastriertes Kaninchen behandelten wir mit 30000 internationalen Benzoateinheiten Progynon.
4. Ein weiteres, seit $2^1/_2$ Monaten kastriertes Kaninchen erhielt 40000 internationale Benzoateinheiten Progynon.

1. Versuch:

Bei einem normalen geschlechtsreifen Kaninchen, welches bereits geworfen hatte, haben wir die Hypophyse untersucht. Wir fanden: Die Eosinophilen waren sehr stark vermehrt. Deutliche Veränderung der Zellstruktur konnten wir nicht feststellen. Bei den Hauptzellen fanden wir Auflockerung und teilweise Vacuolenbildung der Protoplasmaleiber, Lockerung des Zellverbandes, zum Teil klumpige Kerne und starke Vascularisation.

Eigenartigerweise ist das Verhalten der Hauptzellen der Kastratenhypophyse in dieser Form noch von keinem Forscher beschrieben worden.

3. Versuch:

Ein frühes geschlechtsreifes, seit drei Monaten kastriertes Kaninchen, erhielt 30000 internationale Bezoateinheiten Progynon und zwar am 1. Tag = 10000 Einheiten, am 5. Tag = 10000 Einheiten und am 10. Tag = 10000 Einheiten. Am 21. Tag nach der 1. Injektion wurde das Tier getötet. Der chromophile Anteil der Hypophyse zeigt wiederum solide Balkenform in der Zellanordnung, die einzelnen Zellelemente sind wieder kleiner, die Zahl der Eosinophilen hat beträchtlich abgenommen. Das Gesamtbild ist dem der normalen Hypophyse ähnlicher geworden. Der Hauptzellenanteil zeigt ebenfalls deutliche Rückkehr zur normalen Hypophyse. Die Zellen stehen nebeneinander. Der Protoplasmaleib ist gut gefüllt, das Plasma ist wabig, etwas gekörnt. Die Kerne sind abgerundet und zeigen tadellose Struktur. Beurteilung: Wir müssen durchaus zugeben, daß nach 30000 Einheiten Follikelhormon beim kastrierten Kaninchen die Hypophyse eine wesentliche Rückbildung erfährt! —

4. Versuch:

Ein ebenfalls seit 3 Monaten kastriertes, früher geschlechtsreifes Kaninchen, erhielt 40000 internationale Benzoateinheiten Progynon, und zwar: am 1. Tag = 10000 Einheiten, am 5. Tag = 20000 Einheiten und am 10. Tag = 10000 Einheiten. Am 21. Tag nach der ersten Injektion wurde das Tier getötet. = Mikroskopisch sieht man, daß die Rückbildungsvorgänge noch viel weiter fortgeschritten sind, ja, man sieht hyperplastische Bildungen im chromophilen Hypophysenanteil.

Im Hauptzellenanteil sieht man, neben den normal ausgebildeten Zellelementen kleinere Zellen mit intensiv gefärbtem Kern.

Beurteilung: Die Veränderung der Kastratenhypophyse durch die gesteigerte Zufuhr von Follikelhormon ist außerordentlich. Man hat den Eindruck, als ob das Zellbild dieser Hypophyse sich allmählich dem der Schwangerschaftshypophyse nähert.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit erneut festgestellt, daß die Angaben von *Dohrn, Hohlweg, Clauberg* u. a. durchaus richtig sind, daß der Hypophysenvorderlappen eines kastrierten Tieres durch das Follikelhormon so beeinflußt werden kann, daß das Zellbild der normalen Hypophyse wieder gleicht.

Der Wert solcher Versuche kann für unser therapeuthisches Handeln in Zukunft außerordentlich groß werden. Würde es z. B. gelingen, auch die menschliche Hypophyse in diesem Sinne zu beeinflussen, dann könnte man erwarten, daß mit hohen Dosen Follikelhormon nicht nur eine Substitionstherapie auf den Uterus durchgeführt würde, sondern daß auch eine Stimulationstherapie mit einer wesentlichen Beeinflussung der Ovarien erzielt würde. Leider sind bisher diese Hoffnungen noch nicht erfüllt worden. Soweit wir auch in der experimentellen Forschung über dieWirksamkeit des Follikelhormons vorgedrungen sind, so befindet sich doch unsere Theraphie noch völlig in den Versuchsanfängen. Trotzdem aber steht zu hoffen, daß wir auch hier eines Tages die richtige Anwendung des Follikelhormons finden werden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Erwin *Kehrer* für die freundliche Übernahme des Korreferates zu danken, sowie Herrn Professor Dr. Hans-Otto *Neumann* für Überlassung des Themas und für die in liebenswürdiger Weise erteilten Ratschläge und Unterstützungen meinen aufrichtigen und ergebensten Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS

Bachner: Über typische Veränderungen der weiblichen Rattenhypophysen durch Ovarialhormon. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 106, S. 87, 1933

Baniecki: Schwangerschaftshypophyse und Ovarialhormon. Arch. f Gyn. Bd. 134, 1928.

„ „ Über die Wirksamkeit des Ovarialhormons sowie des Hypophysenvorderlappenhormons auf das Zellbild der Kastrationshypophyse Zbl. f. Gyn. Nr. 18, S. 1034, 1934.

Berblinger: Über experimentell hervorgerufene Hypophysisveränderungen. Verh. deutsch. Path. Ges. München 1914

„ „ Die korrelativen Veränderungen an der Hypophyse des Menschen. Klin. Wochenschr. Nr. 1, S. 9, 1928.

„ „ Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1932.

Berblinger und *Burgdorf:* Neue Färbemethode zur Darstellung der Gewebsbestandteile der Hypophyse des Menschen. Endokrinologie. Bd. 15, H. 6, 1935.

Brauer, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf Nebennieren und Hypophyse beim Kaninchen. Inaug. Diss. Halle 1928.

Bünger: (H. O. Neumann): Über die Erzeugung einer Dauerbrunst. Inaug. Diss. Marburg 1934.

Clauberg: Die weiblichen Sexualhormone. Verlag Julius Springer, Berlin 1933.

Clauberg und *Breipohl:* Zur Regulierung der Hypophyse durch das Ovarium. Arch. f. Gyn. Bd. 158, 1934 u. Klin. Wochenschr. Nr. 4, S. 119, 1935

Comte: Contribution à l' etude de l' hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroide. These à Lausanne 1898.

Dahlberg: Eine Theorie über den Uniovulationsmechanismus mit spezieller Berücksichtigung der hormonalen Wirkung des Follikulins. Klin. Wo., S. 1298, 1930.

Erdheim und *Stumme:* Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Zieglers Beiträge 46, 1909.

Fichera: Arch. ital. de Biol. (Pisa), Bd. 43, 1904.

Hohlweg: Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen Follikelhormon. Klin. Wo. S. 92, 1934.

Hohlweg und *Dohrn*: Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Wo. Nr. 6, 1932.

Kallas: Parabiose: Geschlechtsdrüse und geschlechts-spezifischer Antagonismus. Endokrinologie Bd. 6, 1930 u. Klin. Wo. S. 1345, 1930.

Kasche: Die Histologie der Pars intermedia beim erwachsenen Menschen. Z. mikr. anat. Forsch. 6, 1926.

Kolde: Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft u. Kastration. Arch. f. Gyn. Bd. 98, 1912.

Kon, J.: Hypophysenstudium. II. Über das Verhalten der Hypophyse nach der Kastration. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 44, S. 266, 1908.

Kraul: Die Beeinflussung der Hypophysenvorderlappenfunktion durch hormonale Substanzen usw. Arch. f. Gyn. Bd. 148, 1931.

Kraus, E. J.: Die Beziehungen der Zellnn des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 58, S. 159, 1914.
Lehmann: Zur Frage der Geschlechtsspezifität der Keimdrüseninkrete. Pflügers Arch. Bd. 216, 729, 1927.
„ „ Über das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Ratten unter dem Einfluß parenteral und enteral zugeführter Plazentasubstanzen. Virchows Arch. Bd. 268, 1928.
Mahnert: Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Tierexperimentelle Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen dem Ovarium und den Hypophysenvorderlappen.
Mahnert und *Siegmund*: Ovarialhormon u. Ei. Zbl. f. Gyn. Nr. 28, S. 926, 1928.
„ „ „ „ „ Störungen des Zyklus durch Hyperhormonisierung. Monatsschr. f. Gyn. u. Geb. Bd. 84, S. 91, 1931.
Merassini, A. et Luciana, A: Efféts de le castration sur l'hypophyse et sur d'autres organs glandulaires. Arch. ital. de Biol. Bd. 56, S. 395, 1912
Martins: C. r. Soc. Biol. Paris 103, S. 1341, 1930.
Meyer, R. K., Leonhard, Frederik, Hisaw, und *Martins*: Die Wirkung des Oestrus auf d. gonadenstimulierende Fähigkeit der Hypophyse. Proz. soc, exper. Biol. u Med. Bd. 27, 1930.
Moore: A critique of sex hormone antagonism. Verh. 2. internat. Kongr. Sex.-forsch. S. 293, 1931.
Neumann, H. O.: Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes. Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. z. Marburg. Berlin 1935.
Poos: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Klin. Wo. Nr. 40, 1927.
Rößle: Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virchows. Arch. 216, 1914.
Schleidt: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, 1914.
Schulcz: Wechselwirkung zwischen Ovar und Hypophysenvorderlappen. Arch. f. Gyn. Bd. 152, 1933.
Siegert: Implantationseffekt der Hypophyse auf den Genitalapparat des infantilen Tieres unter dem Einfuß der Ovarialfunktion und der Gravidität sowie nach Kastration. Arch. f. Gyn. Bd. 152, 1932.
Siegmund: Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen Ovarium und Hypophysenvorderlappen. Zbl. f. Gyn. Nr. 15, S. 953, 1932.
Spencer, D'Amour und *Gustavson*: Further studies on estrinhypophyseal antagonism in the white ret. Endocrinology 16, 1932.
Stewart F. W.; Contribution à l'étude des processes de sécrétion dans l'hypophyse. Arch. de morph. gén. et expér. I. 1922.
Unverhau: Inaug. Diss. Marburg 1935
Zondek, B.: Hypophysenvorderlappen. Arch. f. Gyn. Bd. 144, S. 133 und S. 491,1931.
Zondek und *Berblinger*: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons u. des Hypophysenvorderlappenhormons auf die Struktur der Ratten- u. Mäusehypophyse. Klin. Wo. Nr. 10, 1931.

LEBENSLAUF

Am 14. Juni 1909 wurde ich in Mülheim-Ruhr geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Reformrealgymnasiums in Mülheim-Ruhr bestand ich im Jahre 1928 das Abiturientenexamen und studierte dann Medizin. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Heidelberg, Münster i. W., Würzburg und Marburg, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte. Meine klinischen Semester verbrachte ich alle in Marburg. Am 17. Dezember 1935 legte ich vor dem Prüfungsausschuß in Marburg das ärztliche Staatsexamen ab. Vom 20. Dezember 1935 bis 15. August 1936 war ich Medizinal-Praktikant in der Universitäts-Frauenklinik in Marburg (Direktor: Geheimrat Professor Dr. E. Kehrer). Vom 17. August an bin ich als Medizinal-Praktikantder inneren Abteilung des Evang. Krankenhauses Mülheim-Ruhr (Chefarzt Dr. Schürer) tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

in Heidelberg: *Edlbacher, Freudenberg, Herbst, Jost, Kallius, Lenard, Wöhlisch*

in Münster: *Fricke, Heiderich, Krummacher, Rosemann, Schenk*

in Würzburg: *Ackermann, Petersen*

in Marburg: *Baur, Böminghaus, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrand, Jakobshagen, Jahrmärker, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Zeiger*